



悪性中皮腫について

愛知県がんセンター研究所
分子腫瘍学分野

悪性中皮腫とは

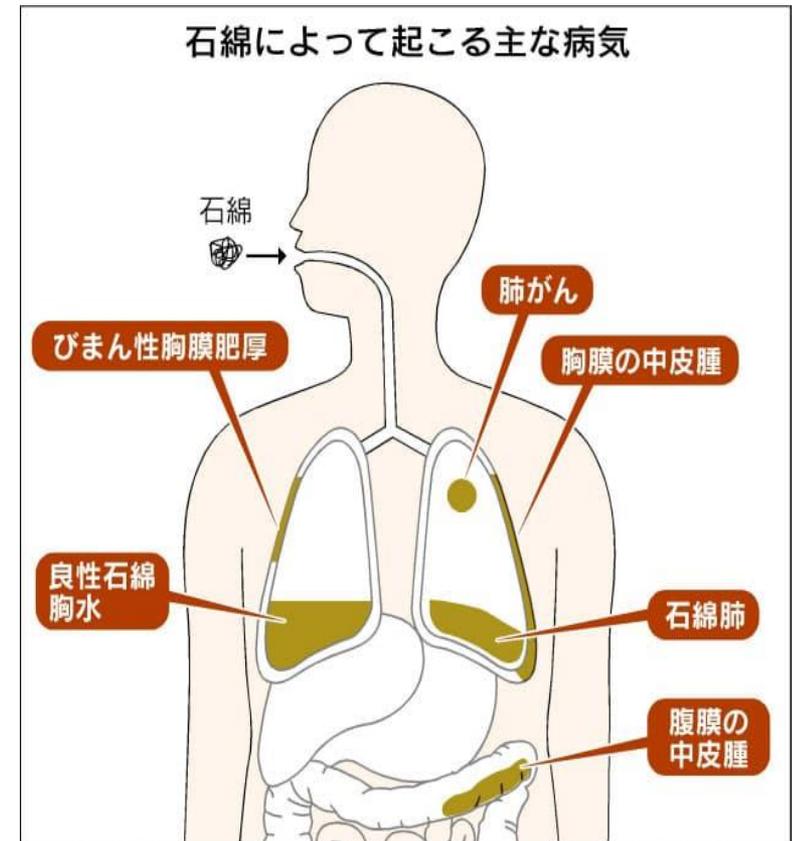
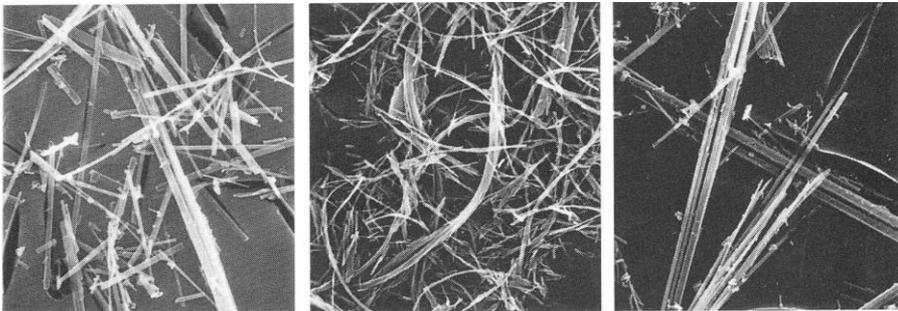
愛知県がんセンター研究所・分子腫瘍学分野では、『**悪性中皮腫**』と呼ばれるがんに着目し、その発症原因の解明や、新たな診断・治療法の確立を目指して日々研究しています。

- 中皮細胞由来の**悪性腫瘍**
- 胸膜、腹膜が多い
- 比較的稀な腫瘍 年間患者約**1500**人
- **アスベスト（石綿）**曝露が主な原因
- アスベスト曝露から約**30**年の潜伏期
- 病期は**I~IV**に分かれる
- 診断時には進行していることが多い
- 早期でも極めて**予後不良**
- 近年遺伝子異常が注目されている

アスベスト（石綿）とは

アスベストは安価で断熱性に優れるため、**建材**等に広く使われてきました。しかし、これを吸い込むと肺胞や胸膜に突き刺さり、悪性中皮腫発症の原因となります。

アスベスト繊維-電子顕微鏡写真
鋭い針のような形をしていることがわかります



アスベストの使用例

小学校天井アスベスト製品



幼稚園天井裏アスベスト



オフィス天井裏アスベスト



昔は多くの建物
で使われ、特に
工事現場や工場
での曝露が多
かった

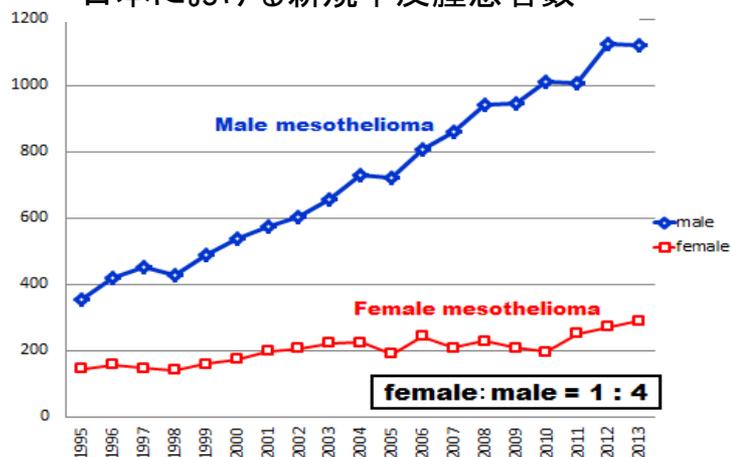


アスベスト曝露から中皮腫発症に至るまで

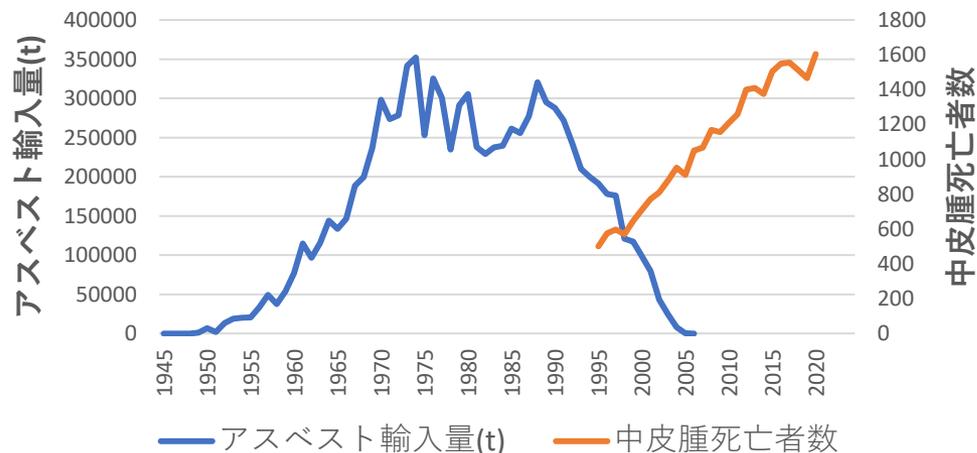
日本では1970年代にアスベスト輸入が最も盛んとなり、1990年代から減少し、2005年にアスベストによる健康被害が発覚するまで続きました。アスベスト曝露から中皮腫発症までの潜伏期間は約30年と非常に長く、診断時にすでに進行していることが多いです。

本邦における2020年中皮腫による死亡者数は1605人で増加傾向にあります。

日本における新規中皮腫患者数

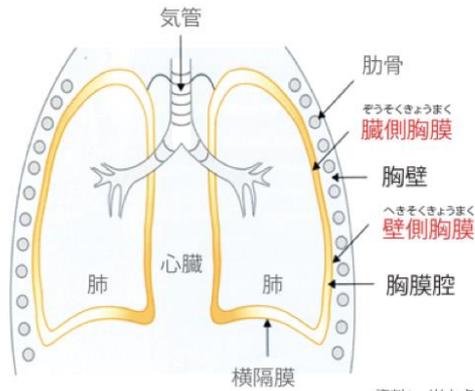


日本におけるアスベスト輸入量と中皮腫死亡者数



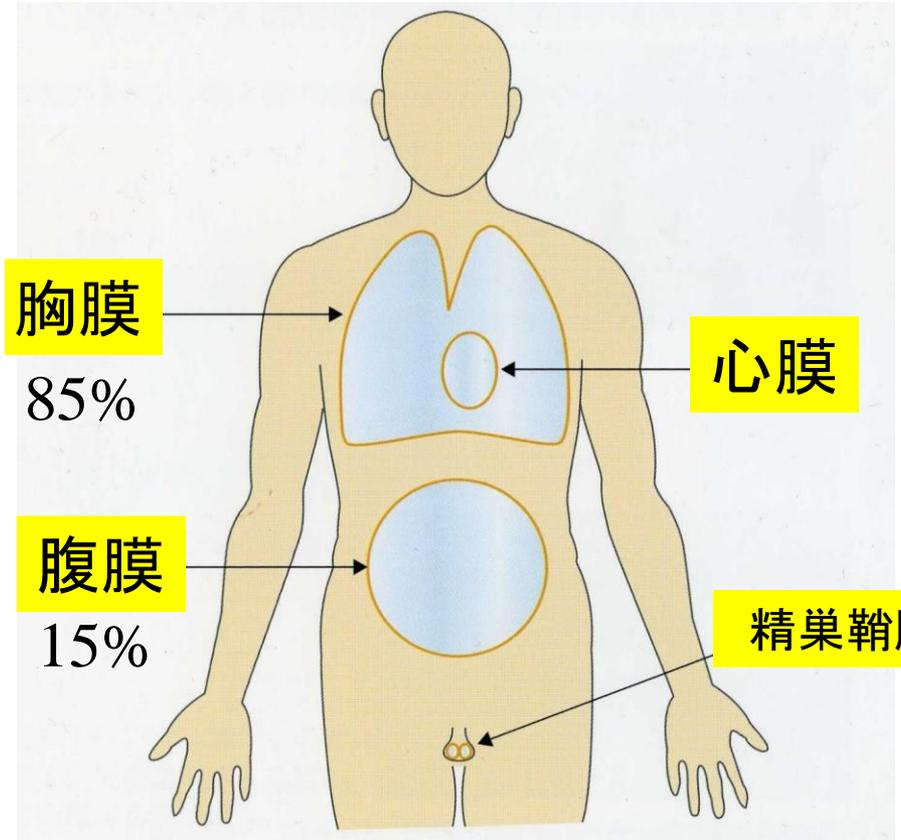
資料:財務省輸入統計データ;厚生労働省人口動態統計データ

悪性中皮腫はどこにできるの？



資料：岸本卓巳ら
「悪性中皮腫の治療をご理解いただくために」

肺、心臓、および胃腸・肝臓などの臓器は、それぞれ、胸膜・心膜・腹膜という膜に覆われています。胸膜・腹膜は図のように二重膜を形成し、袋状に閉じた空間を形成しています。これらの膜の表面には「中皮細胞」と呼ばれる細胞が貼り付いており、臓器を保護する役割を担っています。悪性中皮腫は、この中皮細胞ががん化することによって発症します。空気中に飛散したアスベストは、体内の肺や胸膜に突き刺さり、長い年月を経て中皮細胞をがん化させてしまうのです。

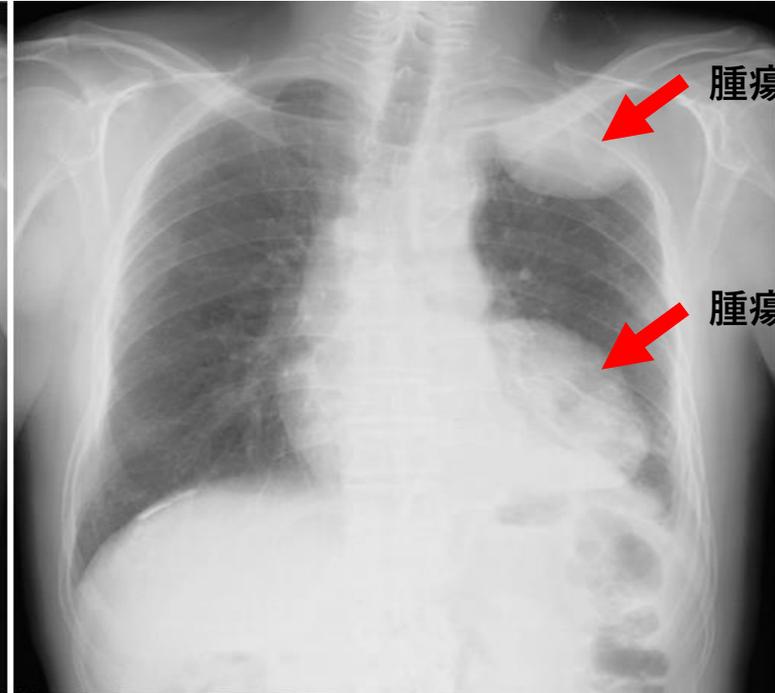


中皮腫症例 1 胸部X線所見

18歳から31歳まで炭鉱作業、34歳から59歳までのアスベスト断熱製品の取り扱い



2003, 一般健診



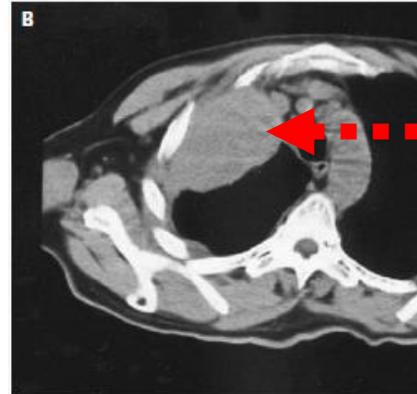
1 年後

「アスベスト関連疾患日常診療ガイド アスベスト疾患を見逃さないために」
独立行政法人労働者健康福祉機構編 労働調査会 <付録>より

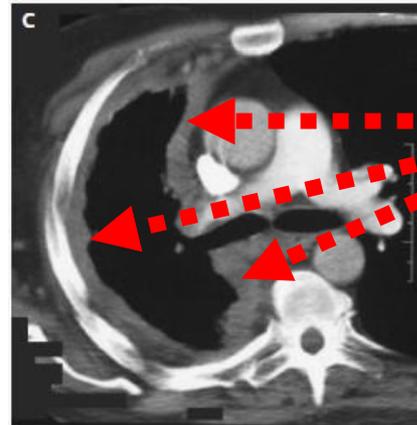
中皮腫症例 2 臨床所見、胸部CT所見



悪性中皮腫による皮膚下組織への浸潤



悪性中皮腫病変



胸膜へのびまん性浸潤

中皮腫の診断

まずは画像検査を行い、胸腔鏡検査、生検等によって確定診断をします。

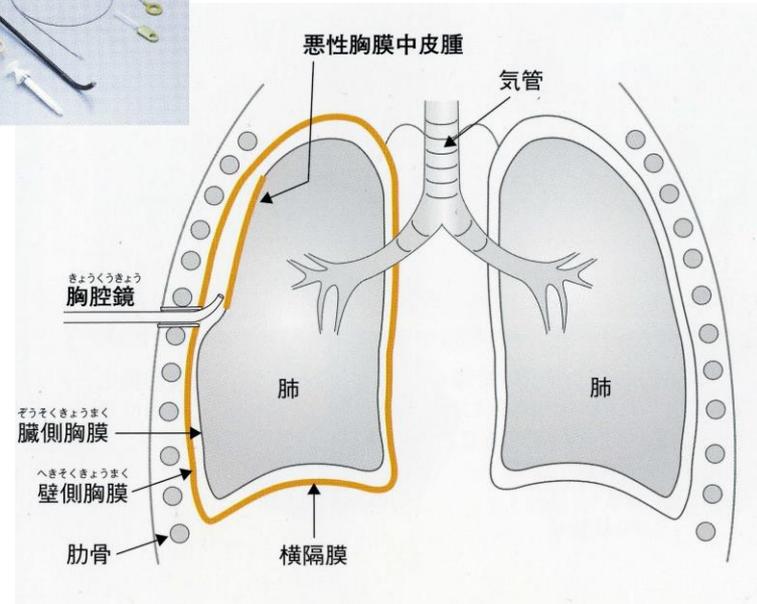
CT、X線などにより画像診断



CT機器(ウィキペディアより)



胸腔鏡検査、生検病理診断



更なる検査

悪性(胸膜)中皮腫の治療、予後

胸膜肺全摘術
OR
胸膜切除/
肺剥皮術

放射線療法

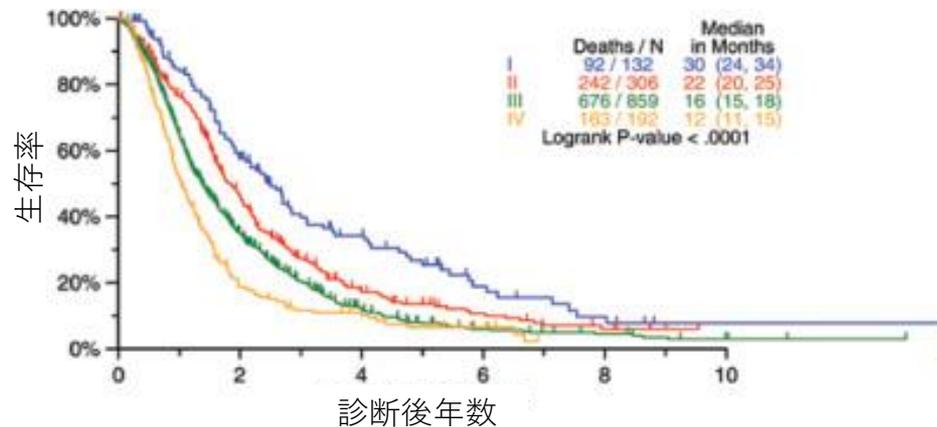
化学療法

免疫
チェック
ポイント
阻害剤

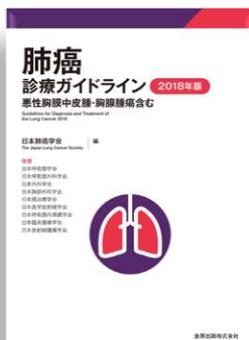
緩和医療

これらの治療を併用もしくは単独で行います。しかし、最善を尽くしても現段階で患者の5年平均生存率は約10%と非常に低く、**新たな診療方法、新規治療薬が期待されています。**

早期でも完治は難しく、極めて予後不良



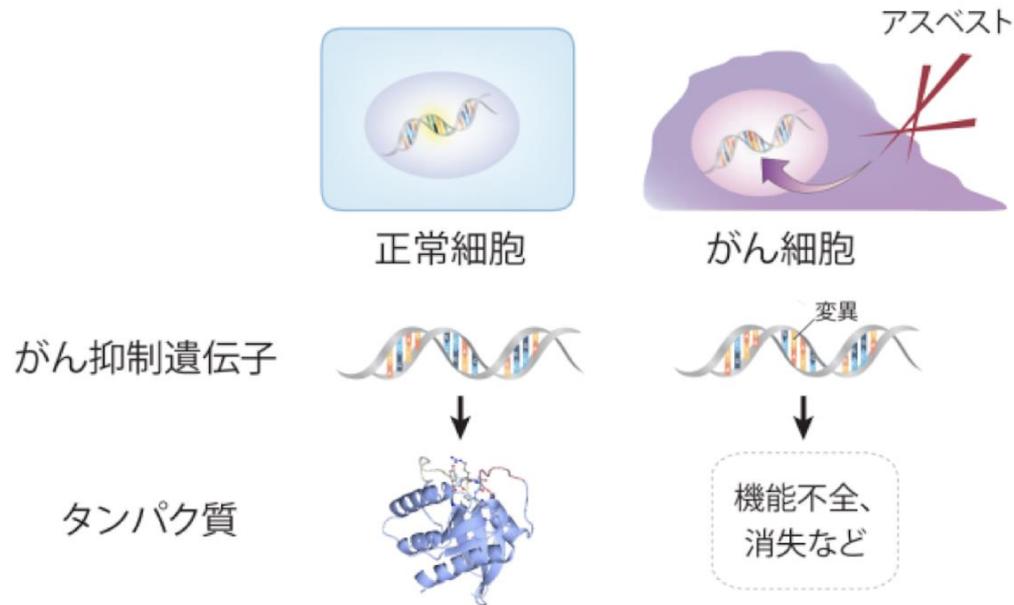
『悪性胸膜中皮腫』の章に、委員会メンバーとして当分野長が担当しています。



Rusch VW et al, J Thorac Oncol, 2012

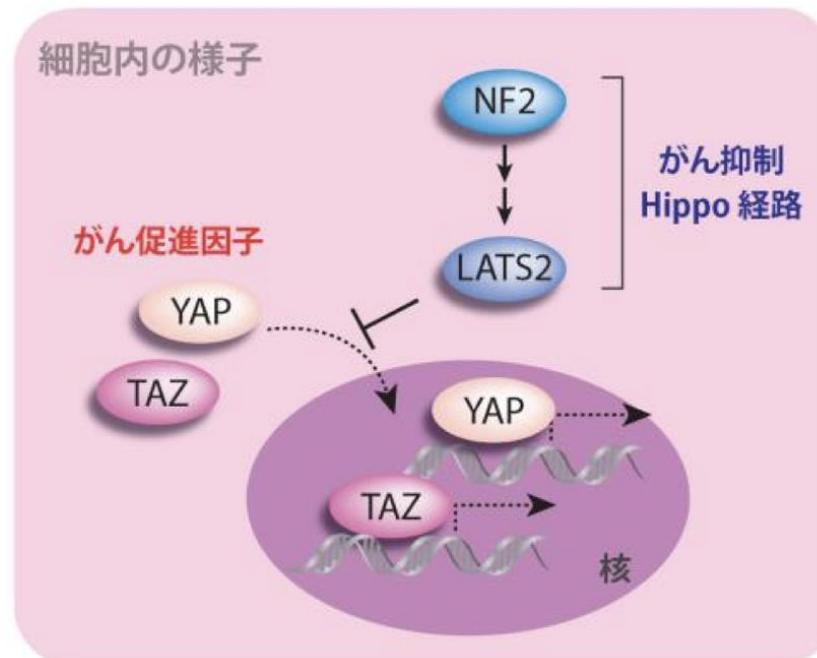
遺伝子の異常とがんの発症

アスベストに曝露された中皮細胞では、その遺伝子に変異が蓄積し、やがてがん細胞へと変貌していきます。悪性中皮細胞では正常ならがんを抑制するはずの遺伝子（**がん抑制遺伝子**）に変異が多く見られています。これら変異によりがん抑制機能が失われ、中皮腫の発症、悪性化につながると考えられています。しかし、がんに至るまでの詳細な機構はいまだに解明されていません。

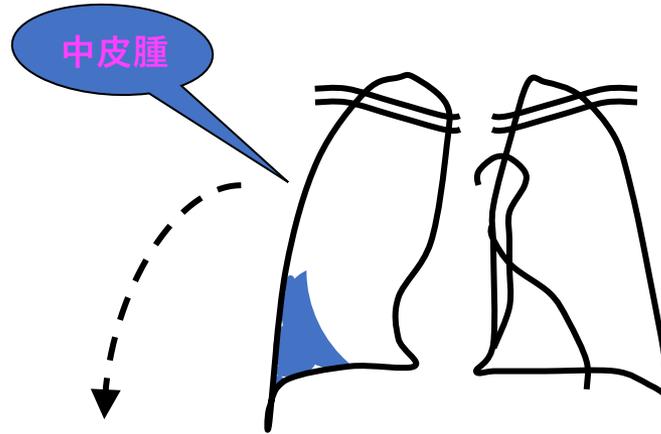


悪性中皮腫とHippo経路

当研究部では悪性中皮腫の遺伝子異常に着目し研究を進めおります。がん抑制遺伝子である**NF2遺伝子**や**LATS1/2遺伝子**らの変異が悪性中皮腫で高頻度に発見されています。これら変異によりがん抑制に重要な**Hippo**（ヒッポ）**経路**が不活性化し、がん促進因子である**YAP/TAZ**に対する抑制機能が失われ、がん化につながると考えられます。私たちは**YAP/TAZ**活性化のがん化への影響と、それらに対する抗がん剤の開発に取り込んでいます。



中皮腫細胞株を用いた基礎研究



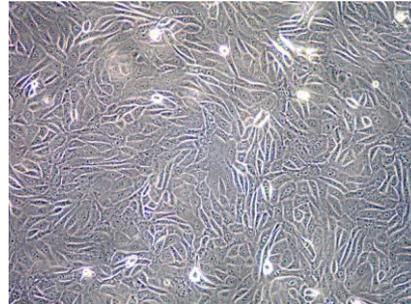
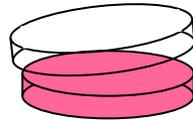
細胞の特性の解析

遺伝子解析

新規治療薬のテスト



細胞培養



移植モデル



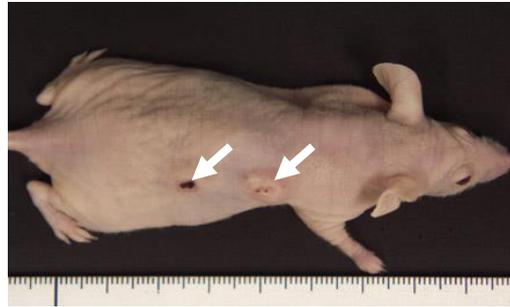
診断、治療への応用

研究
紹介

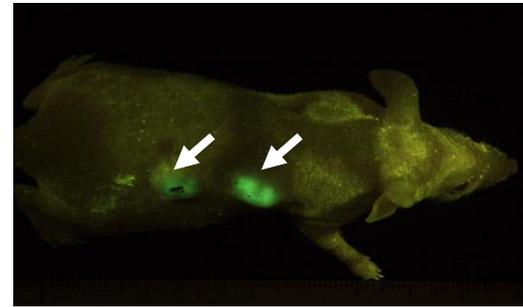
私たちは細胞およびマウス実験で、活性化YAPの導入により正常中皮細胞が腫瘍性増殖することを示しました。

Day 60

目視



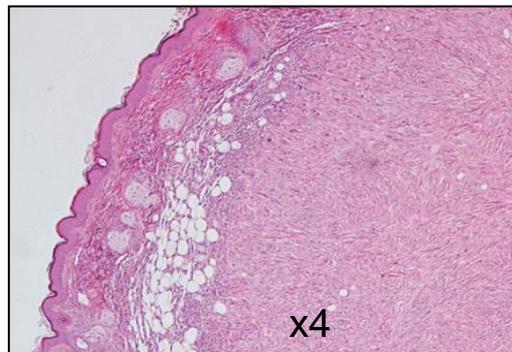
GFP免疫蛍光



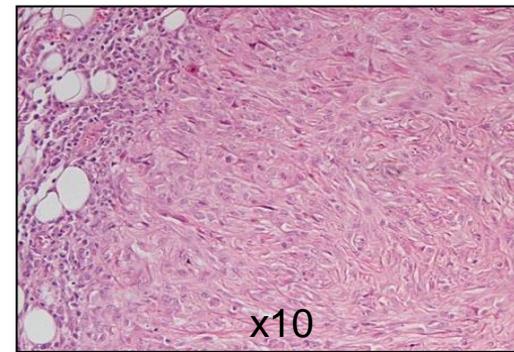
矢印が腫瘍

YAP 導入正常中皮細胞のヌードマウス皮下移植における腫瘍形成

組織HE染色



x4



x10

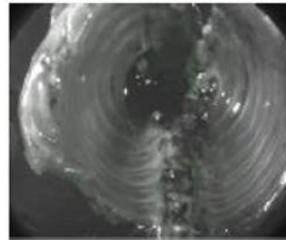
研究
紹介

私たちはまた、TAZを活性化した正常中皮細胞が腫瘍性増殖することを示しました。

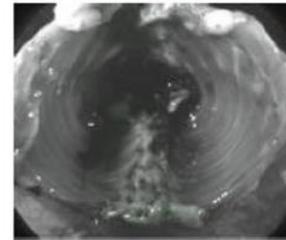
TAZ活性化正常中皮細胞のヌードマウス移植における腫瘍形成

Day 54
マウス胸腔内
GFP免疫蛍光

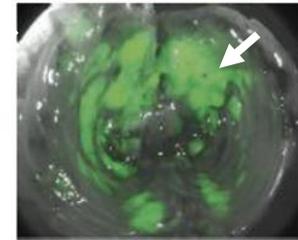
正常



TAZ失活

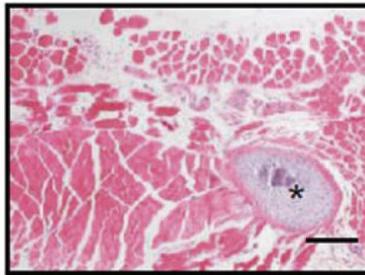


TAZ活性化

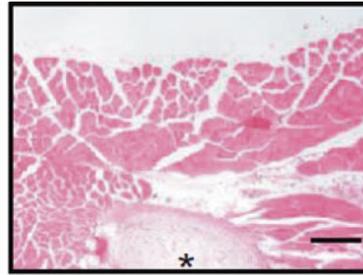


矢印緑部分が腫瘍

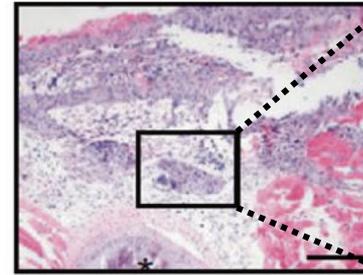
正常



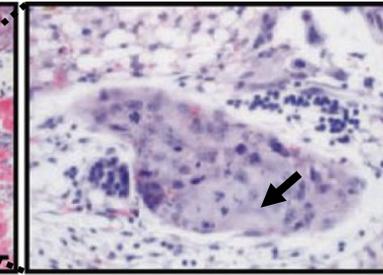
YAP失活



TAZ活性化



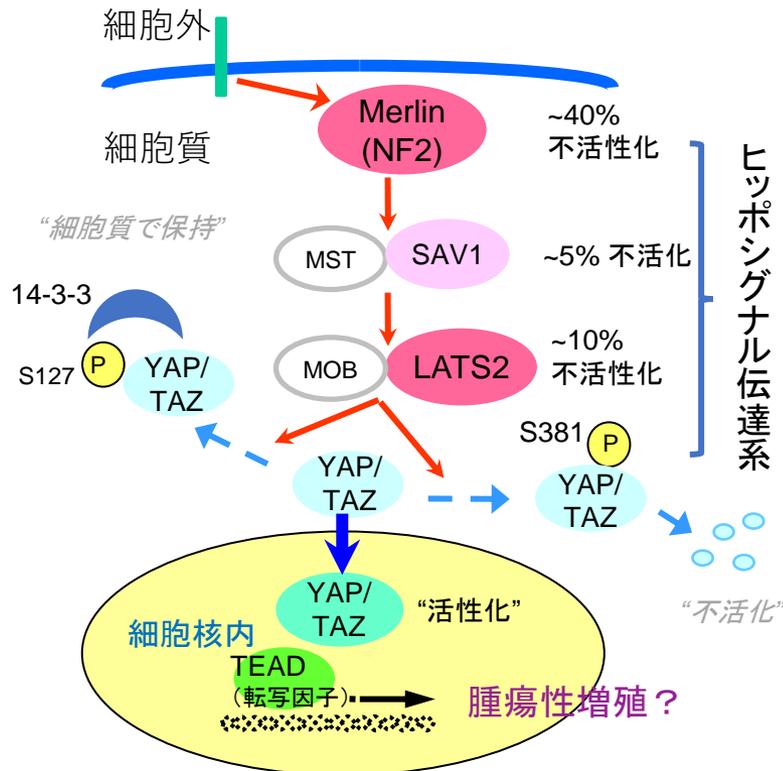
拡大図



HE

研究紹介

Hippo経路の不活化により、活性化されたYAP/TAZは最終的に転写因子TEADと結合し、癌促進的に働く遺伝子らの発現を促進することによって腫瘍発生、悪性化につながる可能性があります。



NF2-Hippoシグナル伝達系（腫瘍抑制性）

Merlin (NF2) や LATS2の不活性化により YAP/TAZ が恒常的に脱リン酸化（活性化）される

私たちの研究室から出した中皮腫における Hippoシグナル伝達系異常に関する代表論文

[Sekido et al, Cancer Res, 1995](#)
[Yokoyama et al, Carcinogenesis, 2008](#)
[Murakami et al, Cancer Res, 2011](#)
[Mizuno et al, Oncogene, 2012](#)
[Fujii et al, J Exp Med, 2012](#)
[Tanaka et al, Oncogene, 2015](#)
[Kakiuchi et al, Carcinogenesis, 2016](#)
[Tanaka et al, Cancer Lett, 2017](#)
[Kato et al, Oncogene, 2017](#)
[Matsushita et al, 2019](#)
[Kaneda et al, Am J Cancer Res, 2020](#)

研究 紹介

私たちは、活性化されたYAP/TAZと結合する転写因子TEADに着目しました

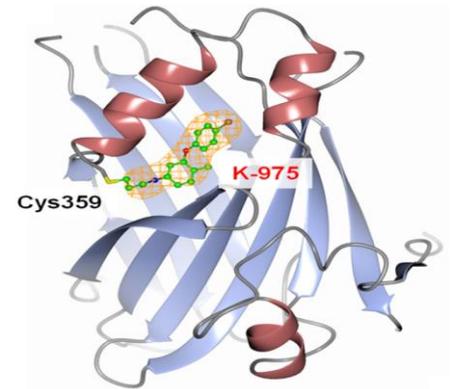


TEAD蛋白質のCys359に共有結合し、TEADの作用を阻害する小分子化合物として、製薬企業と共同研究で**K-975**を見出しました

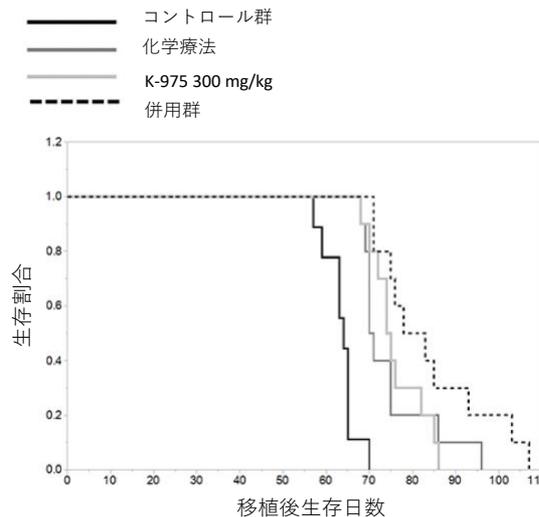
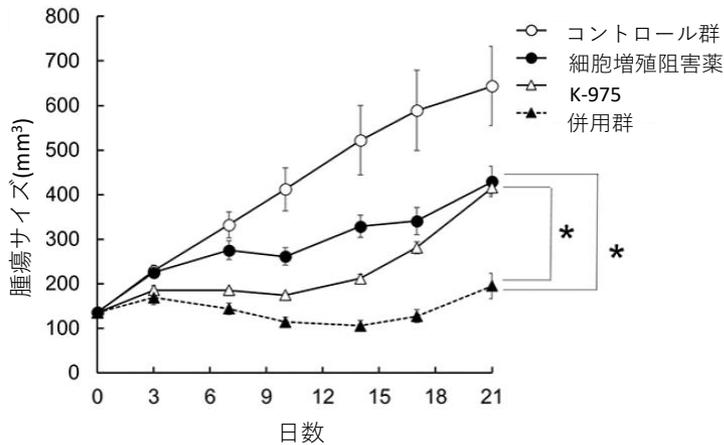


マウス中皮腫モデルで、**K-975**投与により腫瘍増殖抑制及びマウス生存期間延長が認められました

新規分子標的薬！？



K-975

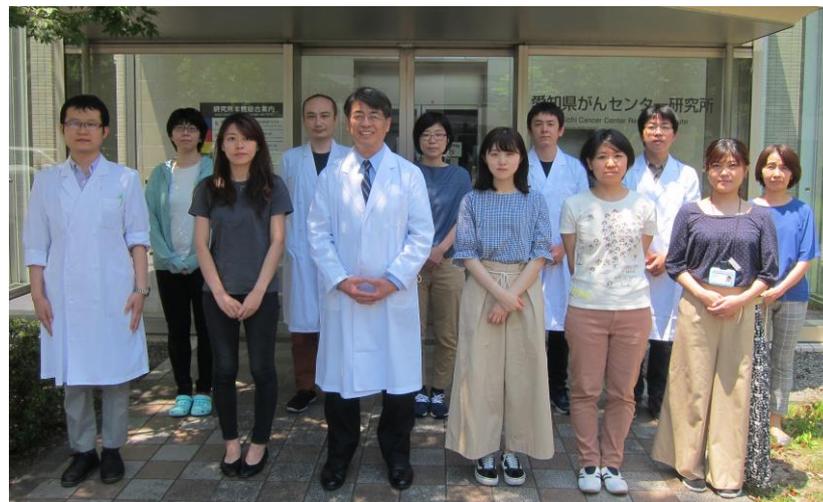


悪性中皮腫の克服に向けて：患者・家族の皆さんとともに

患者・家族の皆さんの中には治療法について悩まれている方が多いのではないかと思います。私たちは、全国の中皮腫診療の専門家や研究者と連帯し、中皮腫の診断・治療に関して患者・家族の皆さんに最新の情報を提供していきたいと考えています。

研究室メンバー

分野長：	関戸 好孝
研究員：	佐藤 龍洋 向井 智美
リサーチレジデント：	赤尾 謙 アディリジャン アリム
技師：	大阪 彩 池田 遥奈
任意研修生：	堀 和美 佐藤 美佳
事務員：	酒井 順子



研究室ホームページ

https://www.pref.aichi.jp/cancer-center/ri/01bumon/03bunshi_shuyo/index.html

